

Role farmakoterapie v léčbě amyotrofické laterální sklerózy

Adam Betík^{1,2}, Eva Vlčková^{1,2}

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je nevyléčitelné neurodegenerativní onemocnění s nejasnou patofyziologií a závažnou prognózou. Farmakoterapie v léčbě ALS cílí na zpomalení progresu a zmírnění symptomů onemocnění. První a aktuálně jediný lék zpomalující průběh onemocnění, který je určen pro celou populaci ALS pacientů, je riluzol. Pro geneticky predisponované pacienty s mutací v genu pro superoxiddismutázu (SOD1) je americkou a zcela recentně i evropskou lékovou agenturou schválen tofersen. Symptomatická farmakoterapie umožňuje zmírnit spasticitu, sialoreu, krampí, depresi, emoční nestabilitu a v terminálním stadiu onemocnění také dušnost.

Klíčová slova: amyotrofická laterální skleróza, farmakoterapie, riluzol, tofersen, symptomatická léčba, paliativní péče.

Role of pharmacotherapy in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis

amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an incurable neurodegenerative disease with unclear pathophysiology and poor prognosis. Pharmacotherapy in the treatment of ALS is aimed at slowing disease progression and alleviating symptoms. The first and currently only drug that slows disease progression and is available to an unselected population is riluzole. For genetically predisposed patients with a mutation in the gene for superoxide dismutase (SOD1), tofersen is approved by the US Food and Drug Administration and more recently by the European Medicines Agency. European approval is expected soon. Symptomatic pharmacotherapy improves spasticity, sialorrhea, spasms, depression, emotional instability and, in palliative care at the end of life, dyspnea.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, pharmacotherapy, riluzole, tofersen, symptomatic treatment, palliative care.

Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je onemocnění postihující periferní i centrální motoneuron. Přívlástek „amyotrofická“ odkazuje na progredující svalovou atrofii a pojem „laterální skleróza“ vystihuje histologický nález v laterální části míchy (1). Jedná se o větší sporadické onemocnění (5–10 % případů je familiárních) s incidencí v Evropě kolem 1,8/100 000 obyvatel (rok 2017) a prevalencí kolem 6/100 000 (2). Etiopatogeneze onemocnění je multifaktoriální (interakce genetického

pozadí s faktory vnějšího prostředí) a vede k rychlé apoptóze neuronů. Na tomto procesu se podílí množství patogenetických mechanismů, jako je oxidativní stres nebo působení excitačních aminokyselin. Genetická predispozice je významná zejména u genů uplatňujících se v procesu apoptózy, procesu reakce na oxidativní stres, případně významných pro axonální transport. První známý gen asociovaný s ALS je gen pro superoxiddismutázu 1 (SOD1), jehož produktem je za fyziologických podmínek enzym odbourávající volné kyslí-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1525/2023 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Pracoviště autorů je součástí European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870177.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):67-71

<https://doi.org/10.36290/far.2024.011>

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 6. 2024

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

vlckova.eva@fnbrno.cz

kové radikály (3). Patogenní mutace v tomto genu jsou prokazovány přibližně u 15–30 % pacientů s familiární formou ALS a asi 2 % pacientů s formou sporadickou (3). Z patogene- tického hlediska zvyšují SOD1 mutace v buňce oxidativní stres a většinou vedou současně k akumulaci patologického produktu translace tohoto genu, který má odlišnou prostorovou konformaci a vyšší rezistenci vůči degradaci. V současné době je již známých více než 50 dalších genů, jejichž mutace se podílejí na rozvoji ALS, ať již jako kauzální, nebo jako mo- difikující diagnózu (3). Genetické příčiny ALS je u symptomatických pacientů v současnosti možné stanovit v několika neurogenetických laboratořích v České republice. Cíleně se této problematice věnuje Mgr. Lenka Šlachtová, Ph.D., která je na Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze.

Klinicky se amyotrofická laterální skleróza projevuje slabostí příčně pruhovaných sva- lů. Onemocnění nejčastěji začíná oslabením některé z končetin (tzv. klasická forma ALS, která představuje 65–70 % všech případů), méně často se iniciálně projevuje postižením svalů v bulbární oblasti (tzv. progresivní bul- bární paralýza, asi 25 % ALS pacientů) (4, 5). Vzácná je respirační forma, u které je prvním projevem dušnost a/nebo poruchy odkašlání (asi 1 % pacientů). V případě všech dosud po- psaných forem dochází k současné degeneraci centrálního i periferního motoneuronu pro příslušnou oblast (a tedy klinicky k rozvoji tzv. smíšené parézy). Asi u 5–8 % ALS pacientů jsou postiženy pouze periferní motoneurony (tzv. progresivní svalová atrofie), v 1–2 % případů naopak pouze motoneurony centrální (tato forma se označuje jako primární laterální skle- róza) (4, 5). U všech forem ALS postižení v dané oblasti postupně progreduje a současně se šíří do dalších oblastí. Rychlost šíření i progresu je interindividuálně variabilní a je obecně nižší u forem s výhradním postižením periferního a zejména centrálního motoneuronu (kde dokonce onemocnění ani nezkracuje délku života). Klinický obraz je výrazně variabilní a na začátku onemocnění nemusí být jasné vyjádření. Včasná diagnostika bývá proto komplikovaná. Při neurologickém vyšetření je typický nález progredující smíšené parézy v postižené oblasti. Paréza je čistě motorická, bez postižení senzitivity, často se zachytem

fascikulací (které však nejsou podmínkou sta- novení diagnózy a mohou se vyskytovat i u ji- ných klinických jednotek) či krampů (bolestivé křeče svalů končetin a trupu) (4, 5). V případě bulbárního postižení je typickým projevem dysartrie, dysfagie a v jejím důsledku sialorea (vytékání slin z úst v důsledku poruchy jejich polykání). Další příznaky mohou zahrnovat dušnost, depresi a emoční labilitu. U části pacientů může být klinickým projevem one- mocnění také narušení některých kognitivních (zejména exekutivních) funkcí, a to dokonce až na úrovni frontotemporální demence (FTD) (tzv. ALS plus syndromy). Kromě klinického nálezu se diagnostický proces opírá o elektro- myografické vyšetření (EMG), kde je podmín- kou pro stanovení diagnózy současný výskyt reinervačních změn motorických jednotek a denervací a/nebo fascikulací v několika ob- lastech těla. Podmínkou stanovení diagnózy je důsledné vyloučení jiných možných příčin potíží pacienta pomocí zobrazovacích metod (především magnetické rezonance), dalších elektrofyziologických vyšetření (např. repeti- tivní stimulace, somatosenzitivní evokované potenciály), vyšetření mozkomíšního moku atd. (4, 5).

Optimální management péče o pacienty s ALS je založený na multidisciplinárním přístu- pu s významným podílem paliativní medicíny v terminálním stadiu. Cílem je zachování nej- lepší možné kvality života a schopnosti sebe- obsluhy po co nejdelší dobu. Farmakoterapie spočívá v dlouhodobém podávání kauzální terapie a včasném zahájení terapie sympto- matické. Nefarmakologická terapie zahrnuje dle potíží a požadavků pacienta kompenzační pomůcky (berle, chodítko, vozík, peroneální pásky a další), rehabilitaci (včetně dechové rehabilitace), augmentativní a alternativní ko- munikaci, dietní opatření a správnou techniku polykání, perkutánní gastrostomii, kašlacího asistenta (cough-assist), umělou plicní venti- laci a/nebo radioterapii slinných žláz.

Kauzální farmakoterapie

Riluzol

Riluzol (Rilutek, Riluzol) byl schválený Evropskou lékovou agenturou (EMA) již v ro- ce 1996 a jedná se tedy o nejdéle známou farmakoterapii zpomalující průběh ALS.

Mechanismus jeho účinku není plně objas- něn, pravděpodobně ale snižuje působení excitačního neurotransmiteru glutamátu, což vede k redukci neurotoxického působení této aminokyseliny (6, 7). Další diskutovanou funkcí je blokáda sodíkových kanálů, která vede ke snižování excitability nervových buněk (6, 7), protože jejich nadměrná excitabilita může být rovněž spojena s neurodegenerací. Riluzol působí také jako antioxidant a chrání buňky před volnými radikály. Původní klinické studie popisovaly při podávání riluzolu prodloužení přežití asi o dva až tři měsíce (6, 7). Dle recent- ní metaanalýzy klinických studií je však jeho efekt vyšší a jedná se přibližně o 6–19 měsíců (8). Doba od začátku onemocnění do zavedení tracheostomie je u pacientů užívajících rilu- zol asi o 3 měsíce delší (7). Riluzol také podle některých studií zvyšuje kvalitu života ALS pacientů (7). Lék se podává ve formě tablet obsahujících 50 mg účinné látky, a to dvakrát denně (ráno a večer). Preparát je velmi dobře tolerován. Častým nežádoucím účinkem léku je pouze zvýšení jaterních enzymů, které je typicky reverzibilní. Po nasazení riluzolu je vhodná kontrola jaterních funkcí, a to v prv- ních třech měsících užívání léku optimálně měsíčně, poté během prvního roku medikace jednou za 3 měsíce. Pokud hodnoty jaterních transamináz dosáhnou či překročí 5násobek horní hranice normy, doporučuje se lék vy- sadit. U pacientů s jaterním onemocněním provázeným zvýšením jaterních enzymů je nutno postupovat se zvýšenou opatrností.

Tofersen

Tofersen (Qualsody) je antisense oligonu- kleotid určený pro ALS pacienty s prokáza- nou mutací v genu pro superoxiddismutázu (SOD1). Preparát snižuje množství toxického produktu mutovaného SOD1 genu vazbou na jeho mRNA transkript s následnou degradací této mRNA a zábranou její translace (9). Dle výsledků provedených studií tofersen proka- zatelně snižuje plazmatické hladiny lehkých řetězců neurofilament a koncentraci SOD1 proteinu v mozkomíšním moku (10, 11). Lehké řetězce neurofilament jsou považovány za obecný biomarker rozpadu nervové tkáně a progresu onemocnění (12). Základní klinická studie neprokázala statisticky signifikantní vliv tofersenu na klinický stav pacientů, což

mohlo souviset s kratší dobou sledování (10). Kombinované výsledky pokračovací otevřené fáze studie a základní dvojitě zaslepené randomizované studie stejně jako recentně publikovaná data z reálné klinické praxe však prokazují u léčených pacientů na skupinové úrovni signifikantní zpomalení progresu onemocnění v řadě klinicky relevantních parametrů (10, 11). Na základě pozitivních výsledků otevřené pokračovací fáze studie byl preparát již v r. 2023 registrován americkou lékovou agenturou (Food and Drug Administration, FDA) a 29. 4. 2024 také Evropskou lékovou agenturou (EMA). Aktuálně je proto v indikovaných případech možné zažádat o jeho úhradu. Tofersen se aplikuje intratekálně v dávce 100 miligramů. Iniciační tři aplikace nasycovací dávkou jsou podávány ve 2 týdenních odstupech, v pokračovací fázi je preparát podáván jednou za 4 týdny (9). Možné komplikace jsou spojené zejména s intratekálním podáním léku a zahrnují lokální bolest případně infekční komplikace v místě vpichu, bolest hlavy nebo chřipkové příznaky po aplikaci. Méně často může dojít k rozvoji neuroinfekce (myelitida, radikulitida). Dodržením sterilních kautel a režimovými opatřeními lze těmto komplikacím do značné míry předejít (9).

Další léky modifikující průběh onemocnění

Vedle výše zmíněných léků bylo v posledních 30 letech v indikaci zpomalení progresu ALS testováno téměř 80 dalších látek (13, 14). Řada dalších studií nadále probíhá. V 5/2024 bylo na portálu ClinicalTrials.gov registrováno 642 intervenčních (farmakologických i nefarmakologických) klinických studií u ALS, z toho 126 studií, u nichž dosud nebyly publikovány výsledky. Testována je např. řada preparátů s potenciálně neuroprotektivním účinkem a také několik monoklonálních protilátek zaměřených na potlačení neuroinflamace a/nebo supresi tvorby patologických intracelulárních proteinových agregátů v neuronech ALS pacientů (zejména TDP-43). V již ukončených klinických studiích však žádný z testovaných preparátů neprokázal signifikantní efekt a/nebo je nelze využít z důvodů neakceptovatelných nežádoucích účinků (13, 14). Ani jedna z látek, u nichž bylo již ukončeno klinické testování a vyhodno-

ceny výsledky, nedosáhla proto prozatím registrace EMA.

V USA jsou FDA kromě výše zmíněných léků registrovány pro kauzální terapii ALS dva další preparáty, v obou případech byl však proces jejich registrace poněkud nestandardní. Prvním z nich je edaravon (Radicut, Radicava), scavenger volných radikálů s potenciálně neuroprotektivním účinkem. Preparát byl registrován na základě výsledků klinické studie fáze III provedené na Japonské populaci, která prezentovala mírné zpomalení progresu onemocnění u určité podskupiny zařazených ALS pacientů (15). Studie však byla kritizována, protože výsledky nenaplnily primární cíl a neprokázaly signifikantní efekt ve smyslu zpomalení progresu onemocnění u celé testované kohorty ALS pacientů. Výše zmíněná podskupina „responderů“ byla vybrána až následně na základě post-hoc analýz (což je v prostředí klinických studií vysoce nestandardní krok) (16). Vzhledem k absenci jiných terapeuticky účinných alternativ byl navzdory uvedeným kontroverzím preparát v r. 2017 zaregistrován FDA. V Evropě však EMA registraci vzhledem ke kontroverzním výsledkům nedoporučila a následné studie provedené na Evropské populaci neprokázaly signifikantní efekt ve smyslu zpomalení progresu onemocnění (17). Recentně publikovaná metaanalýza potvrdila dobrou bezpečnost léku a nevyloučila mírný efekt v ojedinělých hodnocených parametrech (např. síla stisku) (18). Ve většině klinicky relevantních parametrů vč. funkční vitální kapacity nicméně lék signifikantní efekt neprokazuje (18). Metaanalýza však současně poukázala na nízkou kvalitu publikovaných studií (18). Léčba se v základní podobě podává formou série intravenózních infuzí v trvání 14 dní s následnou 14denní pauzou. Nedávno byla provedena také studie s orálním edaravonem, která opět potvrdila dobrou bezpečnost léku při absenci jeho efektu (19). Aktuální guideline EAN (European Academy of Neurology) proto podávání léku nedoporučuje (20).

Dalším FDA registrovaným lékem je kombinace fenylobutyrátu sodného a kyseliny tauroursodeoxycholové (Relyvrio, Albrioxa, AMX0035). Mechanismus účinku není přesně objasněn, předpokládá se zpomalení neurodegenerativních procesů prostřednictvím

vlivu na funkci endoplazmatického retikula a mitochondrií. Léčba má formu prášku pro tvorbu suspenze podávané orálně (nebo cestou sondy či gastrostomie) (21). Preparát byl registrován (opět nestandardně s poukazem na absenci jiných terapeutických možností) již na základě studie fáze II, která prokázala mírný, ale signifikantní efekt. Následná studie fáze III na výrazně větším vzorku pacientů však nenaplnila primární ani sekundární cíle a na jejím základě je lék stažen z trhu (19). Zcela v souladu s těmito výsledky nedoporučuje podávání tohoto preparátu ani recentní doporučení EAN (20).

Kromě farmakologických možností byl testován i možný vliv transplantace kmenových buněk na zpomalení progresu ALS, a to na základě hypotézy o možné náhradě odumřelých motoneuronů pluripotentními kmenovými buňkami. Metaanalýza provedených klinických studií zaměřených na tento typ léčby však prokázala pouze přechodný a nevelký efekt léčby na zpomalení progresu onemocnění a upozornila na závažná bezpečnostní rizika této terapie (zejména zhoršení respirační insuficience objektivizované poklesem funkční vitální kapacity plic) (22). Také tato léčba proto není u pacientů s ALS doporučena ani v recentním doporučení EAN (20).

Symptomatická farmakoterapie

Tato skupina léků má za cíl zmírnit negativní vliv příznaků onemocnění na život pacienta.

V léčbě spasticity se tradičně používá perorálně podávané centrálně působící myorelaxans **baklofen**, jehož dávka se postupně titruje většinou do 60 mg za den (maximální přípustná dávka je 100 mg/den, tedy 4 tablety o síle 25 mg). Nejčastějším nežádoucím účinkem baklofenu je sedace, případně určité zvýraznění svalové slabosti. U pacientů s ALS nebyly žádné další závažnější nežádoucí účinky pozorovány (23), obecně však lék může zvýšit riziko pádů a rozvoj deliria. Kromě perorálního podání může být baklofen aplikován i intratekálně pomocí programovatelné pumpy (tzv. baklofenová pumpa). Jedná se však o invazivní a ekonomicky náročnou terapii, která je racionální pouze u pacientů s očekávaným déletrvým přežitím, tedy

především u jedinců s primární laterální sklerózou. Alternativou baklofenu ze stejné léčivé skupiny je **tizanidin**. Podává se v dávce 2–4 mg třikrát denně. Spektrum nežádoucích účinků je podobné, u starších pacientů v rámci obecné populace (tedy nikoli specificky u pacientů s ALS) je popisováno menší riziko pádu a vznik deliria ve srovnání s baklofenem (24). **Kanabinoidy** mají kromě ovlivnění spasticity a bolesti (25) také příznivý efekt na insomnii (26). ALS pacienti léčení kanabinoidy vykazují vysokou míru spokojenosti s touto léčbou (25). Preskripce léčebného konopí je vyhrazena pouze pro lékaře určitých specializací (kteří mají současně přístup k tzv. Registru pro léčivé přípravky s omezením), a to pro omezené spektrum indikací. Seznam předepisujících lékařů je dostupný na portálu sakl.cz. Na léčbu fokální spasticity lze aplikovat lokálně **botulotoxin**. Jeho podání však prohloubí oslabení dané svalové skupiny a je proto nutné vždy zvažovat, zda i za těchto podmínek povede redukce spasticity ke zlepšení funkčnosti příslušné končetiny a klinického stavu pacienta (27).

Častým klinickým projevem bulbárních forem ALS je sialorea, tedy excesivní slinění způsobené omezenou schopností polykání slin (28). Terapeutický přístup závisí na konzistenci slin u příslušného pacienta. Při řídkých slinách lze nabídnout **atropin**, který jako parasimpatolytikum jejich produkci snižuje. Je dostupný pouze ve formě individuálně připravovaných léčebných přípravků. Alternativou je **amitriptylin**, obvykle v dávce 25 mg večer s případnou možností navýšení dávek (28). Při selhání této terapie lze zvážit aplikaci botulotoxinu do oblasti slinných žláz a/nebo (jako nefarmakologickou možnost)

jejich radioterapii. Obě metody mají několik měsíců trvajících účinek, mohou však mít za následek xerostomii a/nebo přechodné zhoršení polykacích funkcí, takže je jejich provedení bezpečnější u pacientů s již zavedenou perkutánní endoskopickou gastrostomií (29, 30). Hustých hlenů se pacient obvykle obtížněji zbavuje sám, terapií jsou proto mukolytika ke snížení jejich hustoty. Z této skupin léků používáme například **acetylcystein**, **ambroxol**, **bromhexin** nebo **guaifenesin** ve stejném dávkovacím schématu jako při onemocnění dýchacích cest spojených s tvorbou viskózního hlenu.

U pacientů s dysfagií lze pro usnadnění polykání tekutin využít zahušťovač. K dispozici jsou komerčně dostupné přípravky kombinující obvykle různé želírující látky, které umožní změnu konzistence tekutiny na snáze polykatelný gel, aniž dojde ke změně její chuti.

Významná část ALS pacientů si stěžuje na bolesti svalů křečovitěho charakteru, tzv. krampi. Vznikají na podkladě (pravděpodobně spontánních) výbojů motoneuronů, ale jejich patofyziologie není zcela objasněna (31). Podobně jako při terapii spasticity lze použít **baklofen**. Další možností jsou modulatory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů využívané obvykle v terapii neuropatické bolesti (**gabapentin** nebo **pregabalin**). Ty mohou pomoci také snížit frekvenci fascikulací (pokud je pacient vnímá nepříjemné a obtěžující). Pro zmírnění křečí jsou často využívány také perorální soli magnézia, které dle klinické zkušenosti mohou mít jistý pozitivní efekt, jasná evidence ale u ALS pacientů chybí (32).

Častou komorbiditou ALS je deprese, pro jejíž zmírnění lze nasadit antidepresiva,

například **citalopram**, **amitriptylin** nebo **mirtazapin**.

Zejména pacienti s pseudobulbárním syndromem často trpí emoční labilitou provázenou spastickým smíchem nebo pláčem. Částečný terapeutický efekt mohou mít antidepresiva ze skupiny **SSRI** (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nebo **amitriptylin**. Pro symptomatickou léčbu pseudobulbárního syndromu je v USA (ale nikoli v Evropě) registrován přípravek obsahující kombinaci **chinidinu s dextrometofanem** (Nuedexta). V našich podmínkách však zmíněnou kombinaci nelze připravit ani jako individuálně připravovaný léčebný přípravek, a to z důvodu nedostupnosti obou účinných látek. V rámci paliativní terapie u pacientů se symptomatickou respirační insuficiencí lze tlumit pocit dušnosti opiáty (například **morfinem** případně **fentanylovou** náplastí) a/nebo benzodiazepiny (**klonazepam**).

Závěr

Pro kauzální léčbu ALS máme nadále k dispozici jen omezené spektrum možností a tato oblast zůstává výzvou pro další výzkum. Pozitivním signálem je velké množství probíhajících klinických studií v této oblasti (220 intervenčních studií ve fázi 2 nebo 3 dle portálu clinicaltrials.gov). Jediným preparátem dostupným pro všechny ALS pacienty zůstává riluzol. Pro nosiče mutace se SOD1 genu je recentně nově dostupná genová léčba (tofersen). Klíčovou součástí péče o pacienty s ALS zůstává symptomatická terapie. Důraz by měl být kladen na multidisciplinární a vysoce individualizovaný přístup vzhledem k širokému spektru symptomů a potíží ALS pacientů.

LITERATURA

- Rowland LP. How Amyotrophic Lateral Sclerosis Got Its Name: The Clinical-Pathologic Genius of Jean-Martin Charcot. Arch Neurol. 2001;58:512-515.
- Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 2017;46:57-74.
- Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? Front Neurosci. 2019;13:1310.
- Vičková E. Amyotrofická laterální skleróza. Neurol.praxi. 2016;17:362-362.
- Štětkařová I, Matěj R, Ehler E. Nové poznatky v diagnostice a léčbě amyotrofické laterální sklerózy. Cesk Slov Neurol N. 2018;81(5):546-554.
- Urbani A, Belluzzi O. Riluzole inhibits the persistent so-

- dium current in mammalian CNS neurons. Eur J Neurol. 2000;12:3567-3574.
- Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD001447.
- Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020;21:509-518.
- Blair HA. Tofersen: First Approval. Drugs. 2023;83:1039-1043.
- Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022;387:1099-1110.
- Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a „real-world

- Id” setting – a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. eClinicalMedicine. 2024;69.
- Sun Q, Zhao X, Li S, et al. CSF Neurofilament Light Chain Elevation Predicts ALS Severity and Progression. Front Neurol. 2020;11:919.
- Wong C, Stavrou M, Elliott E, et al. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and perspective. Brain Commun. 2021;3:fcab242.
- Petrov D, Mansfield C, Moussy A, et al. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? Front Aging Neurosci. 2017;9:68.
- Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16:505-512.

16. Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol.* 2017;16:490-491.
17. Witzel S, Maier A, Steinbach R, et al. Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79:121-130.
18. Gao M, Zhu L, Chang J, et al. Safety and Efficacy of Edaravone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2023;43:1-11.
19. Phase III study halted: Ferrer's oral edaravone disappoints in ALS – Pharmaceutical Technology. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/phase-iii-study-halted-ferrer-oral-edaravone-disappoints-in-als/> (accessed 22 April 2024).
20. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol.* 2024;e16264.
21. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2021;63:31-39.
22. Morata-Tarifa C, Azkona G, Glass J, et al. Looking backward to move forward: a meta-analysis of stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *npj Regen Med.* 2021;6:1-10.
23. Norris FH, U KS, Sachais B, et al. Trial of baclofen in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1979;36:715-716.
24. Su Zhang VR, Niu F, Lee EA, et al. Safety of baclofen versus tizanidine for older adults with musculoskeletal pain. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2579-2584.
25. Meyer T, Funke A, Münch C, et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). *BMC Neurol.* 2019;19:222.
26. AminiLari M, Wang L, Neumark S, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep.* 2022;45:zsab234.
27. Vázquez-Costa JF, Máñez I, Alabajos A, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin A for the treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol.* 2016;263:1954-1960.
28. Garuti G, Rao F, Ribuffo V, et al. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:19-26.
29. Slade A, Stanic S. Managing excessive saliva with salivary gland irradiation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2015;352:34-36.
30. Garuti G, Rao F, Ribuffo V, et al. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:19-26.
31. Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle & Nerve.* 2005;32:431-442.
32. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020:CD009402.